

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

(11) N° de publication :  
(A n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction).

2 248 829

(A)

A1

DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION

(21)

N° 74 21500

(54) Éthers de chalcone à activité contre les ulcères d'estomac.

(51) Classification internationale (Int. Cl.<sup>2</sup>). A 61 K 31/12; C 07 C 49/84.

(22) Date de dépôt ..... 20 juin 1974, à 16 h 3 mn.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *Demandes de brevets déposées au Japon le 30 octobre 1973, n. 121.999/1973, le 19 janvier 1974, n. 8.736/1974 et n. 8.737/1974 et le 9 février 1974, n. 16.524/1974 au nom de la demanderesse.*

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande ..... B.O.P.I. — «Listes» n. 21 du 23-5-1975.

(71) Déposant : Société dite : TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD., résidant au Japon.

(72) Invention de : Kazuaki Kyogoku, Katsuo Hatayama, Sadakazu Yokomori et Teruya Seki,

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Chereau & Cabinet Rodes réunis, Conseils en brevets d'invention, 107, boulevard Péreire, 75017 Paris.

D

Vente des fascicules à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention — 75732 PARIS CEDEX 15

La présente invention se rapporte à des éthers de chalcone à activité contre les ulcères d'estomac.

Divers dérivés de chalcone étaient bien connus au préalable. On indique que ces dérivés de chalcone ont diverses utilisations telles que comme inhibiteurs d'oxydation, comme produits absorbant les rayonnements, comme substances antibactériennes et comme agents édulcorants.

D'autre part, on indique l'utilisation de certains dérivés de chalcone en tant que substances pharmacologiquement actives, par exemple comme agents analgésiques, anti-inflammatoires et vasodilatateurs.

En ce qui concerne les dérivés de chalcone ayant une activité contre les ulcères d'estomac, il n'y a cependant que quelques articles comme suit :

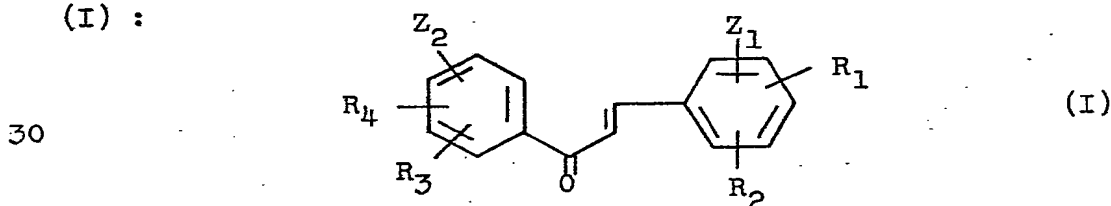
Le sophoradochromène : brevet japonais n° 623.498

La 2,2', 4,4'-tétrahydroxy-6'-méthoxy-3'-(5-méthyl-2-isopropénylhex-4-ényl)chalcone : brevet japonais n° 691.783 et

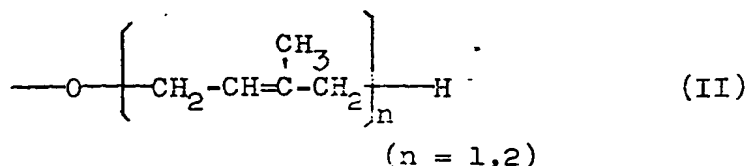
L'isoliquiritigénine: *Arzneimittel Forschung* 17, 1544 (1967).

Les brevets japonais cités ci-dessus décrivent le procédé d'extraction et d'isolement de chaque composé à partir des plantes, mais ces procédés sont cependant toujours accompagnés de certains inconvénients tels que le mode opératoire compliqué, le faible rendement et la faible pureté.

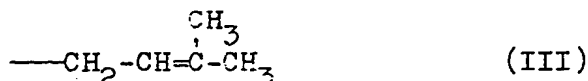
La présente invention se rapporte à de nouveaux éthers de chalcone. Plus particulièrement, la présente invention se rapporte à de nouveaux éthers de chalcone représentés par la formule générale (I) :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  sont indépendamment choisis dans le groupe se composant d'atome d'hydrogène et de groupes hydroxy, alkyles inférieurs, alcoxy inférieurs et acyloxy, et un des  $Z_1$  et  $Z_2$  est choisi dans le groupe se composant des groupes représentés par la formule (II) :



5 l'autre des  $Z_1$  et  $Z_2$  est choisi dans le groupe se composant des groupes représentés par les formules (II) et (III) :



L'objet principal de la présente invention est de prévoir  
10 de nouveaux dérivés de chalcone possédant une excellente activité contre les ulcères d'estomac, avec une faible toxicité.

Un autre objet de la présente invention est de prévoir de nouveaux dérivés de chalcone utiles, par un mode opératoire de préparation simple et convenable, spécialement par un mode opératoire  
15 facilement applicable à la production industrielle.

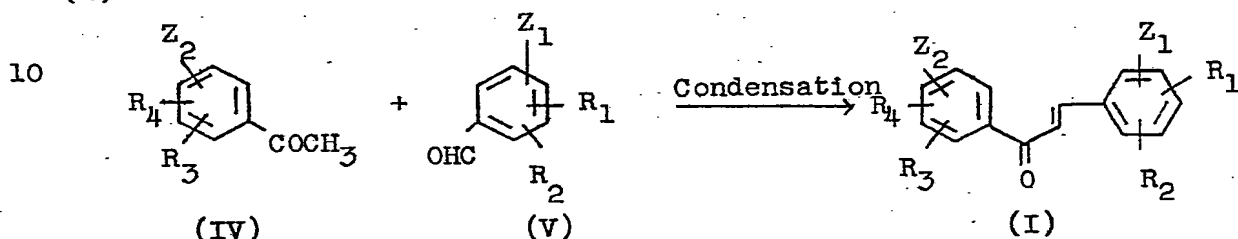
Les composés de la présente invention peuvent être préparés par condensation d'acétophénone substituée sur du benzaldéhyde substitué, dans un milieu alcalin ou acide, suivie de transposition thermique, si cela est nécessaire, ou par formation d'éther entre une chalcone substituée, ayant au moins un groupe hydroxy, et un halogénure d'alkényle.

Les composés représentés par la formule générale (I) présentent une remarquable activité contre les ulcères d'estomac, activité qui n'a pas été observée dans tous les autres agents contre les ulcères d'estomac, préalablement connus. Ainsi, les composés de la présente invention présentent un excellent effet pour l'ulcère dû à l'acide acétique, qui est analogue à l'ulcère chronique d'estomac, ainsi que pour divers genres d'ulcères d'estomac, tels que l'ulcère dû aux tensions, l'ulcère de Shay et des ulcères induits par des médicaments,  
25 par exemple, l'aspirine, les stéroïdes et d'autres agents anti-inflammatoires.

Les avantages des composés de la présente invention, c'est-à-dire l'excellente activité contre les ulcères d'estomac et la toxicité extrêmement faible, sont considérés comme étant attribués à la  
35 combinaison de la structure mère de la chalcone et des deux groupes substitués  $Z_1$  et  $Z_2$ . En d'autres termes, la définition selon laquelle un des  $Z_1$  et  $Z_2$  est choisi dans le groupe se composant de groupes  
38 3-méthyl-2-butényloxy et 3,7-diméthyl-2,6-octadiényloxy, et l'autre

des  $Z_1$  et  $Z_2$  est choisi dans le groupe se composant des groupes 3-méthyl-2-butényloxy, 3,7-diméthyl-2,6-octadiényloxy et 3-méthyl-2-butényle est le facteur le plus important de la présente invention. Les autres groupes substitués  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  ne sont pas si impor-

5 tants que les groupes  $Z_1$  et  $Z_2$ .  
Les composés de la présente invention tels que décrits dans la formule (I) peuvent être préparés par la réaction suivante (1)



15 Dans cette réaction (1),  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  dans les formules générales sont tels que définis précédemment.

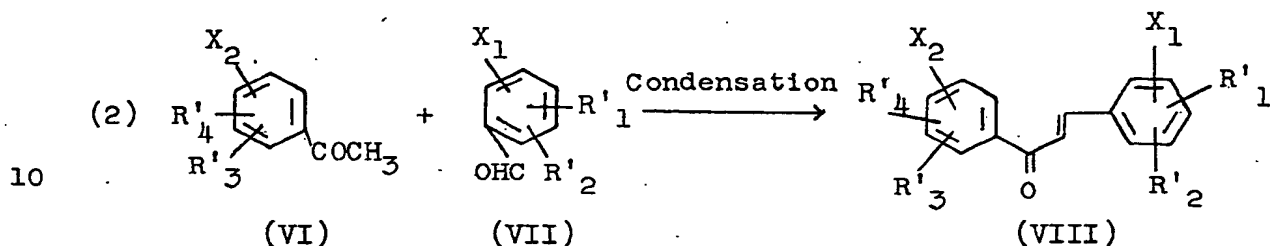
La condensation des composés (IV) et (V) peut être réalisée en ajoutant un alcali, tel que la soude et la potasse, ou un acide tel que l'acide chlorhydrique et l'acide sulfurique, à une solution ou à une suspension des composés (IV) et (V) dans un solvant organi-  
20 que, tel que le méthanol, l'éthanol et l'acétate d'éthyle, et en agitant le mélange obtenu entre 0 et 100°C, pendant quelques heures ou quelques jours. Les condensés produits (I) sont séparés de la liqueur mère et sont purifiés, si cela est nécessaire, par distillation, re-  
25 cristallisation ou chromatographie sur colonne.

Les composés représentés par les formules générales (IV) et (V), où  $Z_1$  ou  $Z_2$  est le groupe 3-méthyl-2-butényloxy ou 3,7-diméthyl-2,6-octadiényloxy, peuvent être préparés par réaction d'acétophénone substituée et de benzaldéhyde substitué, tous deux ayant au  
30 moins un groupe hydroxy, avec un halogénure de 3-méthyl-2-butényle ou un halogénure de 3,7-diméthyl-2,6-octadiényle, en présence d'alcali.

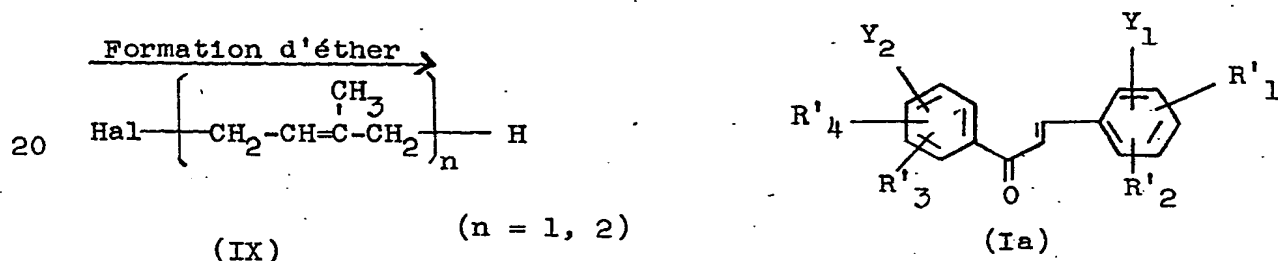
D'autre part, les composés représentés par les formules générales (IV) et (V), dans lesquelles  $Z_1$  ou  $Z_2$  est le groupe 3-méthyl-2-butényle, peuvent être synthétisés par réaction d'acétophénone  
35 substituée ou de benzaldéhyde substitué avec un halogénure de 3-méthyl-2-butényle, avec du 2-méthyl-3-butén-2-ol en présence d'éthérate de trifluorure de bore, ou avec du bromure de 1,1-diméthyl- $\pi$ -  
38 allylnickel, ou par réaction d'acétophénone substituée ou de benzaldéhyde substitué, tous deux ayant au moins un groupe hydroxy, avec un

3-halo-3-méthyl-1-butyne, suivie de réduction de l'éther 1,1-diméthyl-propargylique de chaque composé obtenu afin de fournir son éther 1,1-diméthylallylique, suivie d'une transposition thermique.

En outre, presque tous les composés de la présente invention (Ia) peuvent être synthétisés par le procédé réactionnel (2).



15



Dans cette suite de réactions (2), un des  $X_1$  et  $X_2$  est le groupe hydroxy et l'autre des  $X_1$  et  $X_2$  est choisi dans le groupe se composant du groupe hydroxy et des groupes (III) décrits ci-dessus, en prévoyant que  $X_2$  ne soit pas dans les positions ortho par rapport au groupe acétyle quand  $X_2$  est le groupe hydroxy, un des  $Y_1$  et  $Y_2$  est choisi dans le groupe se composant des groupes (II) décrits ci-dessus et l'autre des  $Y_1$  et  $Y_2$  est choisi dans le groupe se composant des groupes (II) et (III) décrits ci-dessus, chaque position de  $Y_1$  et  $Y_2$  correspondant à chaque position de  $X_1$  et  $X_2$ ,  $R'_1$  et  $R'_2$  sont indépendamment choisis dans le groupe se composant d'atome d'hydrogène et des groupes alkyles inférieurs, alcoxy inférieurs et acyloxy,  $R'_3$  et  $R'_4$  sont indépendamment choisis dans le groupe se composant d'atome d'hydrogène et de groupes hydroxy, alkyles inférieurs, alcoxy inférieurs et acyloxy, en prévoyant que  $R'_3$  ou  $R'_4$  soit seulement dans les positions ortho par rapport au groupe acétyle lorsque  $R'_3$  ou  $R'_4$  est un groupe hydroxy, et Hal est

ligature du pylore (ulcère de Shay) ou en fatiguant les animaux au moyen de contraintes et d'immersions dans l'eau (ulcère dû aux tensions), et également inhibaient l'ulcère et les érosions induits par administration d'aspirine (ulcère dû à l'aspirine). Comme activité pharmacologique générale, on n'a pas encore observé d'effets secondaires défavorables dans le système nerveux central et le système nerveux autonome, par l'administration des présents composés.

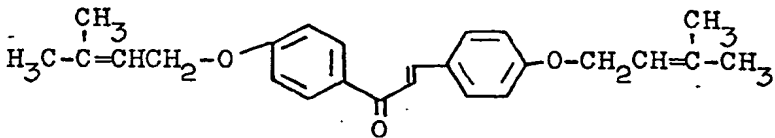
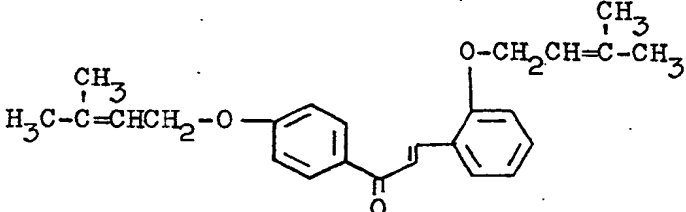
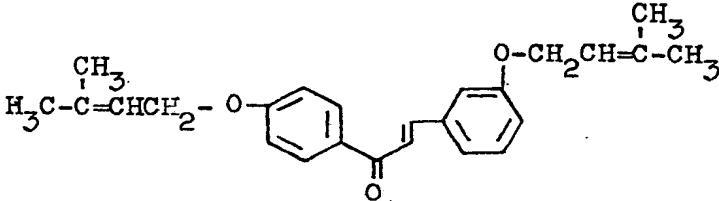
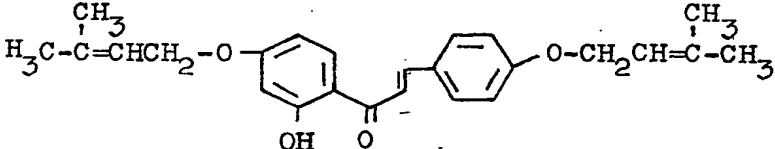
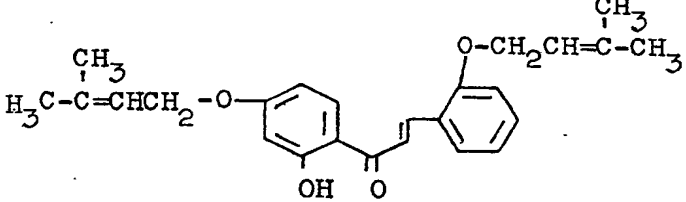
Les composés de la présente invention sont efficaces vis-à-vis de l'ulcère d'estomac aigu et chronique, accélèrent la réparation du tissu endommagé des muqueuses de l'estomac, empêchent l'ulcère d'estomac de se produire ou de reparaitre, et présentent un excellent effet de guérison vis-à-vis d'ulcères de l'estomac existant au préalable. De plus, les présents composés ont une faible activité suppressive vis-à-vis de la sécrétion d'un facteur agressif pour l'ulcère, tel que l'acide chlorhydrique ou la pepsine, mais cependant ils ne présentent pas d'effets secondaires tels que ceux observés dans l'administration de produits pharmaceutiques anti-cholinergiques.

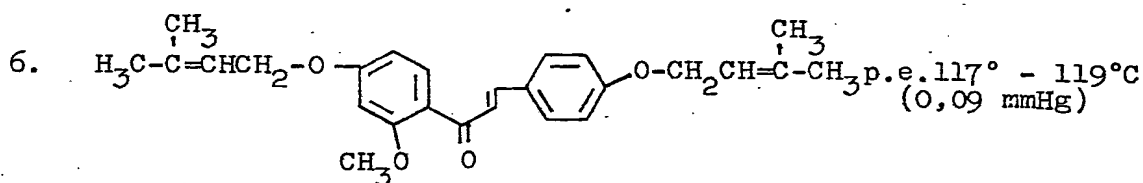
Dans les présents composés, on considère que l'unité du groupe 3-méthyl-2-butényle joue un rôle important dans les activités de réparation de tissu et de résistance des muqueuses. Ainsi, les composés de la présente invention présentent une excellente activité contre les ulcères d'estomac en eux-mêmes mais, cependant, ils peuvent être administrés avec n'importe quel autre produit pharmaceutique, si c'est nécessaire.

La toxicité des présents composés est extrêmement faible et aucune mort n'a été observée en 96 heures, chez les souris et les rats, par l'administration de 5 g/kg par voie orale ou de 2 g/kg par voie intrapéritonéale; en conséquence, les composés peuvent être administrés en toute sécurité pendant une longue période de temps, sans aucun effet secondaire.

Les composés de la présente invention peuvent être administrés par voie orale ou parentérale pour des ulcères d'estomac et du duodénum, l'hyperacidité gastrique, la gastrite aiguë et chronique, la constipation chronique, la diarrhée chronique, l'hypogastralgie et toute autre maladie de l'estomac. La dose pour les êtres humains est de 20 à 150 mg par organisme humain.

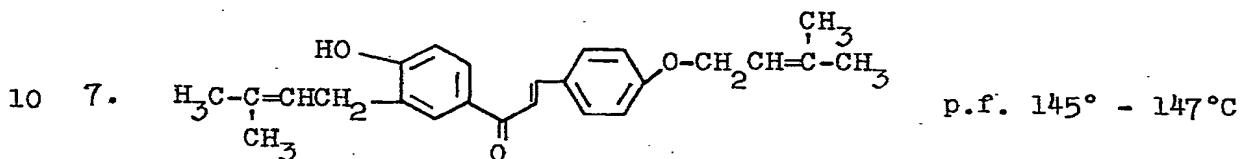
Comme composés spécialement utiles parmi tous les composés représentés par la formule générale (I), les composés suivants sont décrits ici, sans aucune limitation.

Composé No.	Structure chimique et nom	Point d'ébullition ou point de fusion
5 1.	 <p>4,4'-bis-(3-méthyl-2-butényloxy)chalcone</p>	p.f. 95° - 96°C p.e. 99° - 102°C (0,08 mmHg)
10 2.	 <p>2,4'-bis-(3-méthyl-2-butényloxy)chalcone</p>	p.f. 63°C p.e. 108° - 110°C (0,1 mmHg)
15 3.	 <p>3,4'-bis-(3-méthyl-2-butényloxy)chalcone</p>	p.e. 111° - 112°C (0,1 mmHg)
20 4.	 <p>2'-hydroxy-4,4'-bis-(3-méthyl-2-butényloxy)chalcone</p>	p.f. 87° - 88,5°C p.e. 109° - 114°C (0,1 mmHg)
25 5.	 <p>2'-hydroxy-2,4'-bis-(3-méthyl-2-butényloxy)chalcone</p>	p.e. 110° - 112°C (0,1 mmHg)



5

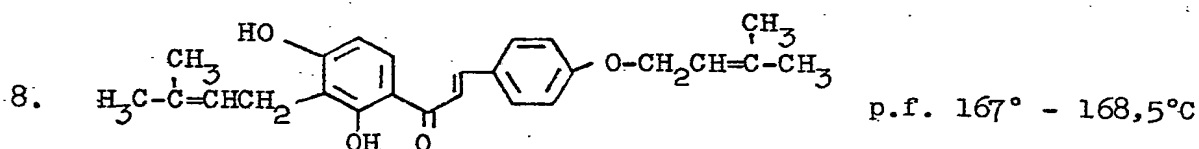
2'-méthoxy-4,4'-bis-(3-méthyl-2-butényloxy)chalcone



10

4'-hydroxy-3'-(3-méthyl-2-butényl)-4-(3-méthyl-2-butényloxy)chalcone

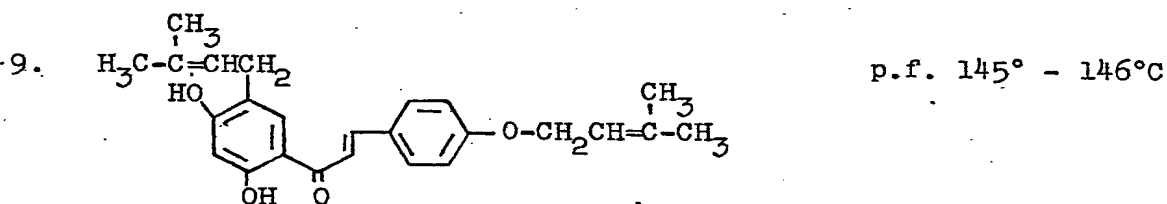
15



20

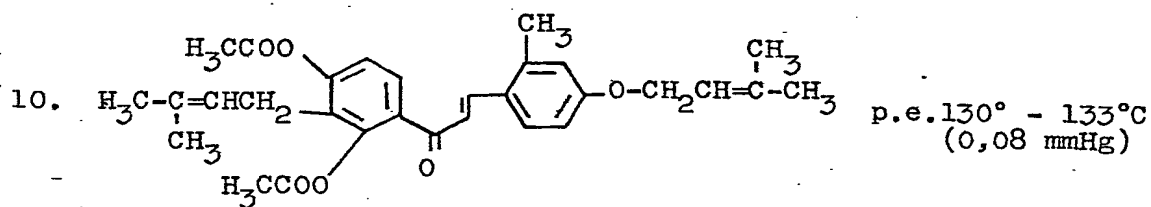
2',4'-dihydroxy-3'-(3-méthyl-2-butényl)-4-(3-méthyl-2-butényloxy)chalcone

25



2',4'-dihydroxy-5'-(3-méthyl-2-butényl)-4-(3-méthyl-2-butényloxy)chalcone

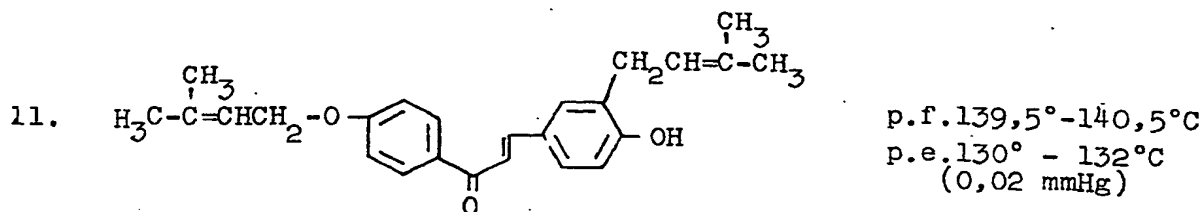
30



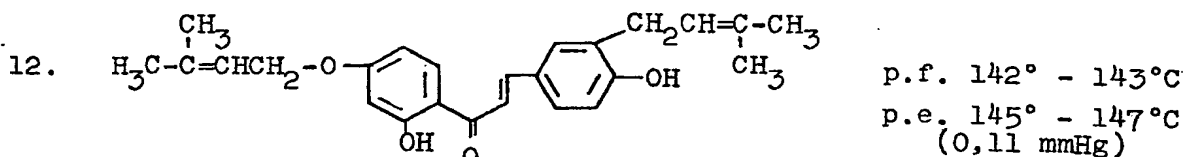
35

2',4'-diacétoxy-2-méthyl-3'-(3-méthyl-2-butényl)-4-(3-méthyl-2-butényloxy)chalcone

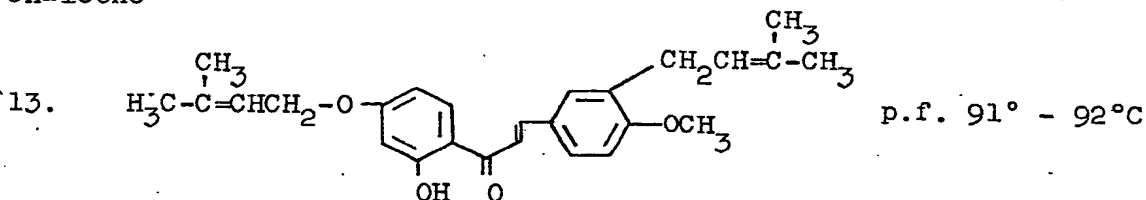




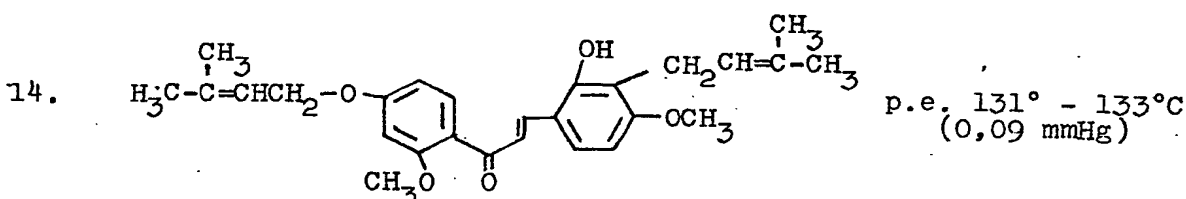
4-hydroxy-3-(3-méthyl-2-butényl)-4'-(3-méthyl-2-butényloxy)  
chalcone



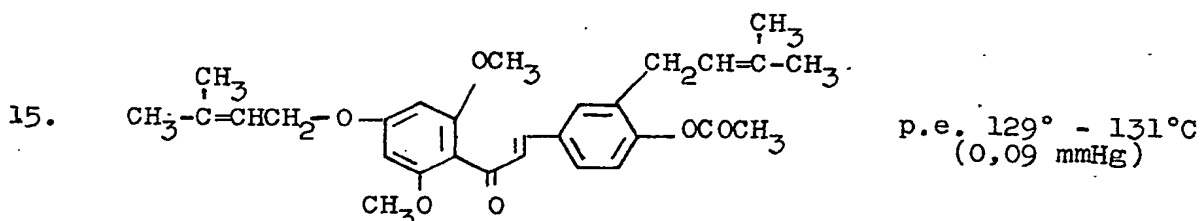
2',4-dihydroxy-3-(3-méthyl-2-butényl)-4'-(3-méthyl-2-butényloxy)  
chalcone



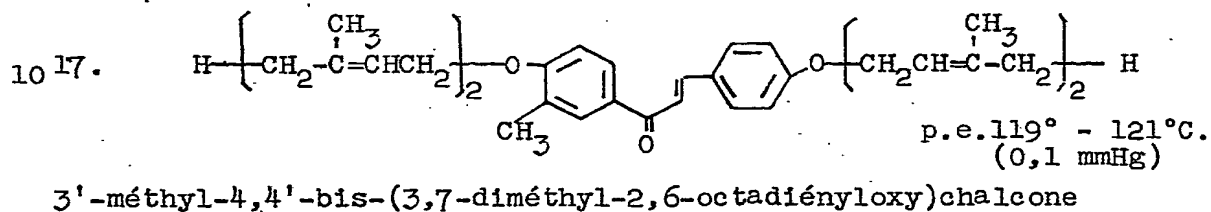
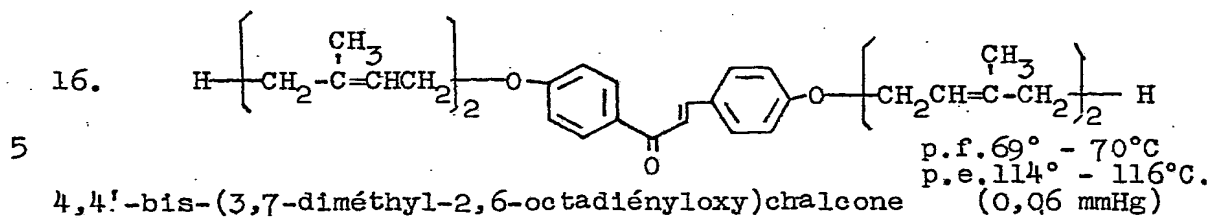
2'-hydroxy-4-méthoxy-3-(3-méthyl-2-butényl)-4'-(3-méthyl-2-buténylo-  
xy)chalcone



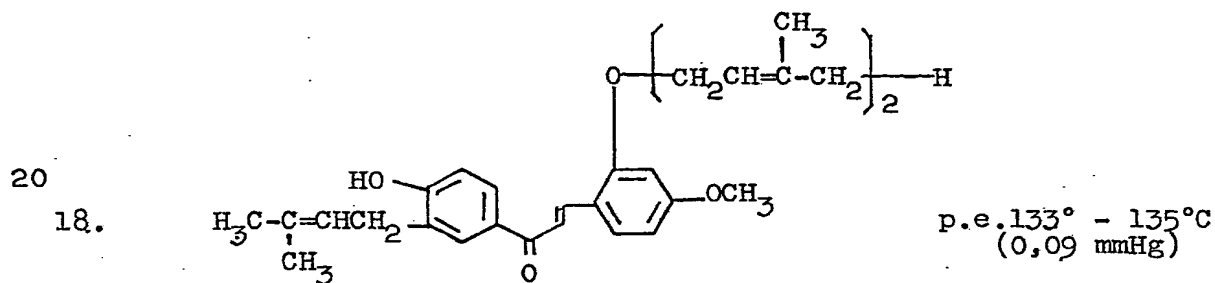
2-hydroxy-2',4-diméthoxy-3-(3-méthyl-2-butényl)-4'-(3-méthyl-2-  
butényloxy)chalcone



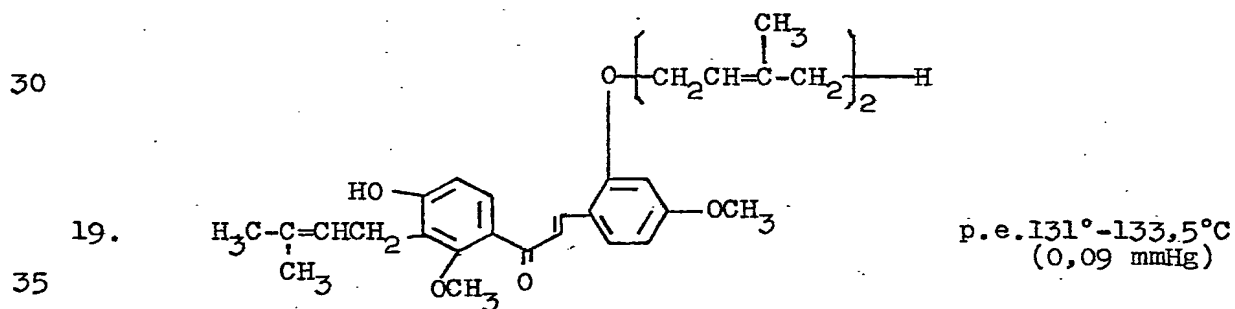
4-acétoxy-2',6'-diméthoxy-3-(3-méthyl-2-butényl)-4'-(3-méthyl-2-  
butényloxy)chalcone



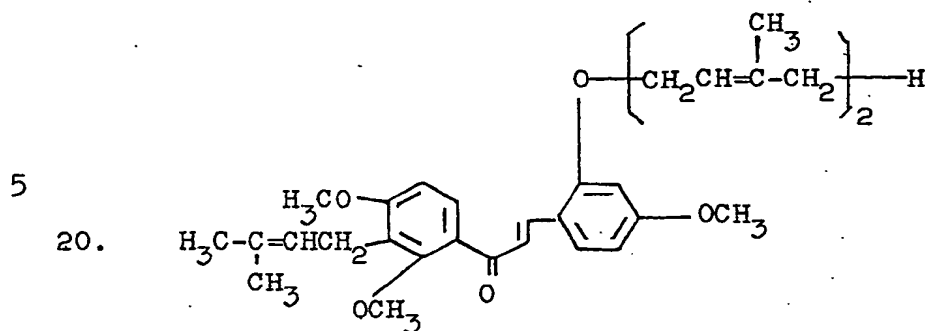
15



25 4'-hydroxy-4-méthoxy-3'-(3-méthyl-2-butényl)-2-(3,7-diméthyl-2,6-octadiényloxy)chalcone



38 4'-hydroxy-2',4-diméthoxy-3'-(3-méthyl-2-butényl)-2-(3,7-diméthyl-2,6-octadiényloxy)chalcone



p.é. 122°-125°C  
(0,08 mmHg)

- 10 2',4,4'-triméthoxy-3'-(3-méthyl-2-butényl)-2-(3,7-diméthyl-2,6-octadiényloxy)chalcone

Les exemples suivants sont des illustrations de la présente invention avec d'autres détails, et ne sont pas donnés à titre de limitation. Dans ces exemples, "g" signifie gramme et "ml" signifie millilitre.

#### EXEMPLE 1

Une suspension de 218 mg de 4-(3-méthyl-2-butényloxy)acétophénone (IV) et de 200 mg de 4-(3-méthyl-2-butényloxy)benzaldéhyde (V) dans 8 ml d'éthanol a été additionnée de 3 ml de solution de potasse à 50 % et a été agitée pendant 1 heure à la température ambiante. Après que le mélange réactionnel a été acidifié avec de l'acide chlorhydrique dilué, le solvant a été évaporé. Le résidu obtenu a été extrait avec 30 ml d'éther trois fois et la couche d'éther a été lavée à l'eau et séchée avec du sulfate de sodium anhydre. Après évaporation de l'éther, le résidu a été distillé sous pression réduite pour donner 333 mg de 4,4'-bis(3-méthyl-2-butényloxy)chalcone (I) dont le point d'ébullition est 99-102°C (0,08 mm Hg).

#### EXEMPLE 2

Un mélange de 5 g de 4,4'-dihydroxychalcone (VIII) dans 80 ml d'acétone et de 6,5 g de carbonate de potassium a été additionné de 8,5 g de bromure de 3-méthyl-2-butenyle (IX), tout en agitant, et le mélange a été agité pendant 1 heure à la température ambiante. Après filtration du carbonate de potassium, presque toute l'acétone a été évaporée. Le résidu a été additionné de 300 ml d'éther et, en outre, additionné de 50 ml d'une solution de carbonate de potassium à 1 %, trois fois pour transférer la 4,4'-dihydroxychalcone n'ayant pas réagi jusque dans la couche aqueuse. La couche étherée a été lavée à l'eau, séchée avec du sulfate de sodium

anhydre et filtrée. Après enlèvement d'éther, le résidu obtenu a été recristallisé dans un mélange d'acétone et de méthanol pour fournir 5,9 g de 4,4'-bis(3-méthyl-2-butényloxy)chalcone (1) dont le point de fusion est 95-96°C.

5

EXEMPLE 3

Une solution de 3 g de salicylaldéhyde dans 20 ml d'acétone a été additionnée de 4,1 g de carbonate de potassium et de 4,9 g de bromure de 3-méthyl-2-butényle, puis elle a été agitée pendant 2 heures à la température ambiante pour donner 3,5 g de 2-(3-méthyl-2-butényloxy)benzaldéhyde (V).

A une solution de 3,3 g de p-(3-méthyl-2-butényloxy)acétophénone (IV) et de 3,0 g de 2-(3-méthyl-2-butényloxy)benzaldéhyde (V) ainsi obtenu dans 5 ml d'éthanol, on a ajouté 30 ml de solution de potasse à 50 %, puis le mélange a été agité pendant 3 heures à la température ambiante. Après addition de 200 ml d'eau, le mélange réactionnel a été acidifié avec de l'acide chlorhydrique et extrait à l'éther. La couche d'éther a été distillée sous pression réduite pour donner 3,6 g de 2,4'-bis(3-méthyl-2-butényloxy)chalcone (2) dont le point d'ébullition est 108 - 110°C (0,1 mm Hg) et le point de fusion 63°C.

EXEMPLE 4

Une solution de 3,3 g de p-(3-méthyl-2-butényloxy)acétophénone (IV) et de 3,0 g de m-(3-méthyl-2-butényloxy)benzaldéhyde (V) dans 5 ml d'éthanol a été additionnée de 30 ml de solution de potasse à 50 % et a été agitée pendant 3 heures à la température ambiante. Après addition d'eau, le mélange réactionnel a été acidifié avec de l'acide chlorhydrique et extrait à l'éther. La couche étherée a été distillée sous pression réduite pour donner 3,1 g de 3,4'-bis(3-méthyl-2-butényloxy)chalcone (3) dont le point d'ébullition est 111 - 112°C (0,1 mm Hg).

EXEMPLE 5

Une suspension de 260 mg de 2-hydroxy-4-(3-méthyl-2-butényloxy)acétophénone (IV) et de 219 mg de 4-(3-méthyl-2-butényloxy)benzaldéhyde (V) dans 8 ml d'éthanol a été additionnée de 3 ml d'une solution de potasse à 50 % et a été agitée pendant 1 heure à la température ambiante. Après que le mélange réactionnel a été acidifié par de l'acide chlorhydrique, le solvant a été évaporé. Le résidu obtenu a été extrait avec 30 ml d'éther, trois fois, et la couche

éthérée a été séparée, lavée à l'eau et séchée avec du sulfate de sodium anhydre. Après évaporation de l'éther, le résidu a été distillé sous pression réduite pour donner 390 mg de 2'-hydroxy-4,4'-bis(3-méthyl-2-butényloxy)chalcone (4) dont le point d'ébullition est 5 109 - 114°C (0,1 mm Hg).

#### EXEMPLE 6

Dans un mélange de 5 g de 2', 4,4'-trihydroxychalcone (VIII) dans 80 ml d'acétone et de 6,6 g de carbonate de potassium, on a ajouté goutte à goutte, tout en agitant, 8,7 g de bromure de 3-méthyl-10 2-butényle (IX) et puis le mélange a été agité pendant 3 heures à la température ambiante. Après que le carbonate de potassium dans le mélange réactionnel a été séparé par filtration, presque toute l'acétone a été évaporée. Dans le résidu obtenu, on a ajouté 300 ml d'éther et, en outre, 50 ml d'une solution de potasse à 1 % ont été ajoutés, 15 trois fois, pour transférer la 2',4,4'-trihydroxychalcone (VIII) n'ayant pas réagi jusque dans la couche aqueuse. La couche éthérée a été successivement lavée à l'eau, séchée avec du sulfate de sodium anhydre et filtrée. L'éther a été enlevé par évaporation et le résidu obtenu a été recristallisé dans le mélange acétone-méthanol pour donner 20 5,3 g de 2'-hydroxy-4,4'-bis(3-méthyl-2-butényloxy)chalcone (4) dont le point de fusion est 87 - 88,5°C.

#### EXEMPLE 7

Dans un mélange de 5 g de 2,2',4'-trihydroxychalcone (VIII) dans 50 ml de méthanol et 10 g de carbonate de sodium, on a ajouté 25 goutte à goutte, tout en agitant, 14 g de chlorure de 3-méthyl-2-butényle (IX), puis le mélange a été chauffé au reflux pendant une heure. Après que le carbonate de sodium a été séparé par filtration, le méthanol a été évaporé. Le résidu obtenu a été successivement extrait à l'éther, lavé à l'eau et séché avec du sulfate de sodium anhydre. 30 Ensuite, l'éther a été retiré par évaporation et le résidu a été distillé sous pression réduite, en donnant 4,7 g de 2'-hydroxy-2,4'-bis(3-méthyl-2-butényloxy)chalcone (5) dont le point d'ébullition est 110 - 112°C (0,1 mm Hg).

#### EXEMPLE 8

35 Une solution de 130 mg de 2-méthoxy-4-(3-méthyl-2-butényloxy)acétophénone (IV) et de 120 mg de p-(3-méthyl-2-butényloxy)benzaldéhyde (V) dans 2 ml d'éthanol a été additionnée de 3 ml d'une 38 solution de potasse à 50 % et elle a été agitée à la température am-

biante pendant 1 heure. Après que le mélange réactionnel a été acidifié avec de l'acide chlorhydrique dilué, le solvant a été retiré par évaporation. Le résidu obtenu a été extrait à l'éther et la couche étherée a été lavée à l'eau et séchée avec du sulfate de sodium anhydre. Après enlèvement de l'éther, le résidu a été distillé sous pression réduite pour donner 130 mg de 2'-méthoxy-4,4'-bis(3-méthyl-2-butényloxy)chalcone (6) dont le point d'ébullition est 117-119°C (0,09 mm Hg).

#### EXEMPLE 9

10 A une solution de 418 mg de 4-hydroxy-3-(3-méthyl-2-butényl)acétophénone (IV) et de 390 mg de 4-(3-méthyl-2-butényloxy)benzaldéhyde (V) dans 2 ml d'éthanol, on a ajouté 20 ml d'une solution de potasse à 50 % et puis le mélange a été agité pendant 3 heures à la température ambiante. Après addition d'eau, le mélange réactionnel a  
15 été acidifié à un pH de 2 avec de l'acide chlorhydrique dilué et extrait à l'éther. Le solvant a été retiré par évaporation et le résidu obtenu a été chromatographié sur une colonne de gel de silice avec un mélange acétone-hexane, en fournissant 310 mg de poudre incolore formée par la 4'-hydroxy-3'-(3-méthyl-2-butényl)-4-(3-méthyl-2-butényloxy)chalcone (7) dont le point de fusion est 145 - 147°C.  
20

#### EXEMPLE 10

Une solution de 6,0 g de p-(1,1-diméthylallyloxy)acétophénone et de 6,1 g de p-(3-méthyl-2-butényloxy)benzaldéhyde dans 25 ml d'éthanol a été additionnée de 230 g d'une solution de potasse à  
25 50 % et elle a été agitée à la température ambiante pendant 3 heures. Le condensé obtenu, constitué par 9,8 g de 4'-(1,1-diméthylallyloxy)-4-(3-méthyl-2-butényloxy)chalcone (X'), a été dissous dans 70 ml de diéthylaniline et agité à 140°C pendant 4 heures sous une atmosphère d'azote.

30 Par suite, on a obtenu 8,8 g de 4'-hydroxy-3'-(3-méthyl-2-butényl)-4-(3-méthyl-2-butényloxy)chalcone (7), dont le point de fusion est 145 - 147°C.

#### EXEMPLE 11

Une solution de 5,8 g de p-(1,1-diméthylpropargyloxy)-acétophénone et de 6,0 g de p-(3-méthyl-2-butényloxy)benzaldéhyde dans  
35 15 ml d'éthanol a été additionnée de 200 g d'une solution de potasse à 50 % et elle a été agitée à la température ambiante. Le condensé  
38 obtenu, constitué par 7,7 g de 4'-(1,1-diméthylpropargyloxy)-4-(3-

méthyl-2-butényloxy)chalcone, a été dissous dans 75 ml de benzène et a été hydrogéné par addition de 1,5 g du catalyseur de Lindlar pour obtenir 7,5 g de 4'-(1,1-diméthylallyloxy)-4-(3-méthyl-2-butényloxy)chalcone (X') dont le point d'ébullition est 125 - 126°C (0,1 mm Hg). En suite, 7,4 g du même composé ont été dissous dans 50 ml de diéthylaniline et ont été agités à 140°C pendant 3 heures, sous une atmosphère d'azote. La recristallisation du composé obtenu dans le mélange acétone-hexane a donné 5,8 g de 4'-hydroxy-3'-(3-méthyl-2-butényl)-4-(3-méthyl-2-butényloxy)chalcone (7) dont le point de fusion est 145 - 10 147°C.

#### EXEMPLE 12

A une suspension de 440 mg de 2,4-dihydroxy-3-(3-méthyl-2-butényl)acétophénone (IV) et de 380 mg de p-(3-méthyl-2-butényloxy)benzaldéhyde (V) dans 2 ml d'éthénol, on a ajouté 8 ml d'une solution 15 de potasse à 40 % et puis le mélange a été agité pendant 72 heures à la température ambiante. Après addition d'eau, le mélange réactionnel a été acidifié à un pH de 2 avec de l'acide chlorhydrique dilué et extrait à l'éther. Le solvant a été retiré par évaporation et le résidu obtenu a été chromatographié sur une colonne de gel de silice avec du 20 benzène pour fournir 95 mg d'aiguilles jaunes, constituées par la 2', 4'-dihydroxy-3'-(3-méthyl-2-butényl)-4-(3-méthyl-2-butényloxy)chalcone (8) dont le point de fusion est 167 - 168,5°C.

#### EXEMPLE 13

Une solution de 6,4 g de 2-hydroxy-4-(1,1-diméthylpropargyloxy)acétophénone et de 5,4 g de p-(3-méthyl-2-butényloxy)-benzal- 25 déhyde dans 25 ml d'éthanol a été additionnée de 234 g d'une solution de potasse à 50 % et elle a été agitée à la température ambiante pendant 8 heures. Le condensé obtenu, constitué par 8,5 g de 2'-hydroxy-4-(3-méthyl-2-butényloxy)-4'-(1,1-diméthylpropargyloxy)chalcone, a été 30 dissous dans 85 ml de benzène et a été hydrogéné par addition de 1,7 g de catalyseur de Lindlar pour donner 8,4 g de 2'-hydroxy-4'-(1,1-diméthylallyloxy)-4-(3-méthyl-2-butényloxy)chalcone (X') dont le point d'ébullition est 122 - 124°C (0,09 mm Hg). 8,3 g du composé obtenu ont été dissous dans 60 ml de diéthylaniline et agités à 130°C pendant 4 35 heures sous une atmosphère d'azote.

Après recristallisation du composé obtenu dans le mélange acétone-hexane, on a obtenu 5,5 g de 2',4'-dihydroxy-3'-(3-méthyl-38 2-butényl)-4-(3-méthyl-2-butényloxy)chalcone (8) dont le point de fu-

sion est 167 - 168,5°C.

#### EXEMPLE 14

Une solution de 7,3 g de 2',4'-dihydroxy-4-(3-méthyl-2-butényloxy)chalcone et de 3,5 g de carbonate de potassium dans 45 ml de diméthylformamide a été agitée à la température ambiante pendant 3 heures sous une atmosphère d'azote, puis elle a été chauffée à 80°C et additionnée de 5,7 g de 3-chloro-3-méthyl-1-butyne, goutte à goutte tout en agitant. L'agitation du mélange a été en outre poursuivie pendant 7 heures à la même température. Les 2,9 g obtenus de 10 2'-hydroxy-4-(3-méthyl-2-butényloxy)-4'-(1,1-diméthylpropargyloxy)chalcone ont été dissous dans 40 ml de benzène et hydrogénés en présence de 0,3 g de catalyseur de Lindlar, pour obtenir 2,88 g de 2'-hydroxy-4'-(1,1-diméthylallyloxy)-4-(3-méthyl-2-butényloxy)chalcone (X'). Toute la quantité de ce composé a été dissoute dans 70 ml de 15 diéthylaniline et agitée à 130°C pendant 5 heures sous une atmosphère d'azote pour fournir 2,11 g de 2',4'-dihydroxy-3'-(3-méthyl-2-butényl)-4-(3-méthyl-2-butényloxy)chalcone (8) dont le point de fusion est 167 - 168,5°C.

#### EXEMPLE 15

20 A une suspension de 660 mg de 2,4-dihydroxy-5-(3-méthyl-2-butényl)acétophénone (IV) et de 571 mg de p-(3-méthyl-2-butényloxy)benzaldéhyde (V) dans 3 ml d'éthanol, on a ajouté 12 ml d'une solution de potasse à 40 % et puis le mélange a été agité pendant 1 heure à 60°C. Le même procédé que dans l'exemple 12 a été réalisé pour 25 donner 280 mg d'aiguilles oranges, constituées par la 2',4'-dihydroxy-5'-(3-méthyl-2-butényl)-4-(3-méthyl-2-butényloxy)chalcone (9) dont le point de fusion est 145 - 146°C.

#### EXEMPLE 16

Une solution de 9,9 g de 2,4-diacétoxy-3-(3-méthyl-2-30 butényl)acétophénone (IV) et de 9,6 g de 2-méthyl-4-(3-méthyl-2-butényloxy)benzaldéhyde (V) dans 160 ml d'acétate d'éthyle anhydre a été saturée d'acide chlorhydrique gazeux à 0°C et agitée pendant 12 heures à la même température. Ensuite, le solvant a été retiré par évaporation au bain-marie. Après refroidissement, le résidu obtenu 35 nu a été dissous dans l'éther et la solution étherée a été lavée à l'eau et séchée avec du sulfate de sodium anhydre, et puis l'éther a été retiré par évaporation. Le résidu obtenu a été introduit dans 38 une colonne de gel de silice et élué avec le mélange acétone-hexane



pour fournir 2,1 g de 2',4'-diacétoxy-2-méthyl-3'-(3-méthyl-2-butényl)-4-(3-méthyl-2-butényloxy)chalcone (10), dont le point d'ébullition est 130 - 133°C (0,08 mm Hg).

#### EXEMPLE 17

5 Une suspension de 170 mg de 4-(3-méthyl-2-butényloxy)-acétophénone et de 159 mg de 4-(1,1-diméthylpropargyloxy)benzaldéhyde dans 8 ml d'éthanol a été additionnée de 3 ml d'une solution de potasse à 50 % et elle a été agitée pendant 1 heure à la température ambiante. Après que le mélange réactionnel a été acidifié avec de  
10 l'acide chlorhydrique, le solvant a été retiré par évaporation. Le résidu obtenu a été extrait avec 30 ml d'éther, trois fois. La couche étherée a été lavée à l'eau et séchée avec du sulfate de sodium anhydre. Après évaporation de l'éther, le résidu a été distillé sous pression réduite pour donner 247 mg de 4-(1,1-diméthylpropargyloxy)-  
15 4'-(3-méthyl-2-butényloxy)chalcone, dont le point d'ébullition est 109 - 113°C (0,06 mm Hg).

A une suspension de 240 mg du composé ainsi obtenu dans 7 ml de benzène, on a ajouté 50 ml du catalyseur de Lindlar et le mélange a été agité pendant 1 heure pour hydrogéner le composé. Après  
20 la filtration du mélange réactionnel, le benzène a été retiré par évaporation en donnant la 4-(1,1-diméthylallyloxy)-4'-(3-méthyl-2-butényloxy)chalcone (X) à laquelle on a ajouté 10 ml de diéthylniline. Le mélange a été agité pendant 5 heures à 120 - 125°C. Après refroidissement, le mélange réactionnel a été déversé sur de l'acide chlorhydrique dilué refroidi par de la glace pour obtenir un état acide  
25 et extrait à l'éther. L'extrait a été lavé avec de l'acide chlorhydrique dilué, de l'eau et une solution saturée de chlorure de sodium successivement, et séché avec du sulfate de sodium anhydre. L'éther a été retiré par évaporation et le résidu obtenu a été distillé sous  
30 pression réduite pour fournir 155 mg de 4-hydroxy-3-(3-méthyl-2-butényl)-4'-(3-méthyl-2-butényloxy)chalcone (11) dont le point d'ébullition est 130 - 132°C (0,02 mm Hg) et le point de fusion est 139,5 à 140,5°C.

#### EXEMPLE 18

35 Une solution de 6,2 g de 2-hydroxy-4-(3-méthyl-2-butényloxy)acétophénone et de 5,2 g de p-(1,1-diméthylallyloxy)benzaldéhyde dans 25 ml d'éthanol a été additionnée de 230 g de solution de potasse à 50 % et elle a été agitée à la température ambiante pendant 6  
38

heures. Le condensé obtenu, formé de 8,8 g de 2'-hydroxy-4-(1,1-diméthylallyloxy)-4'-(3-méthyl-2-butényloxy)chalcone (X), a été dissous dans 60 ml de diméthylaniline et agité à 130°C pendant 4 heures sous une atmosphère d'azote. Après recristallisation du composé obtenu dans le mélange acétone-hexane, on a obtenu 7,1 g de 2',4-dihydroxy-3-(3-méthyl-2-butényl)-4'-(3-méthyl-2-butényloxy)-chalcone (12) dont le point de fusion est 142 - 143°C et le point d'ébullition 145 - 147°C (0,11 mm Hg).

#### EXEMPLE 19

10 Une solution de 3,1 g de 2-hydroxy-4-(3-méthyl-2-butényloxy)acétophénone (IV) et de 3,2 g de 4-méthoxy-3-(3-méthyl-2-butényl)benzaldéhyde (V) dans 6 ml d'éthanol a été additionnée de 30 ml de solution de potasse à 50 % et agitée pendant 3 heures à la température ambiante. Après la réaction, le mélange a été acidifié avec de 15 l'acide chlorhydrique dilué et le solvant retiré par évaporation. Le résidu obtenu a été extrait à l'éther et la couche étherée a été lavée à l'eau et séchée avec du sulfate de sodium anhydre. Après enlèvement de l'éther, le résidu résultant a été recristallisé dans le mélange méthanol-acétone pour donner 4,7 g d'aiguilles jaunes de 2'-hydroxy-20 4-méthoxy-3-(3-méthyl-2-butényl)-4'-(3-méthyl-2-butényloxy)chalcone (13), dont le point de fusion est 91 - 92°C.

#### EXEMPLE 20

Une solution de 3,2 g de 2-méthoxy-4-(3-méthyl-2-butényloxy)acétophénone (IV) et de 3,4 g de 2-hydroxy-4-méthoxy-3-(3-méthyl-2-butényl)benzaldéhyde (V) dans 6 ml d'éthanol a été additionnée de 30 ml de solution de potasse à 50 % et agitée pendant 3 heures à la température ambiante. Après que le mélange réactionnel a été acidifié avec de l'acide chlorhydrique dilué, le solvant a été retiré par évaporation. Le résidu obtenu a été extrait à l'éther et la 30 che étherée a été lavée à l'eau et séchée avec du sulfate de sodium anhydre. Après enlèvement d'éther, le résidu a été distillé sous pression réduite pour donner 4,5 g de 2-hydroxy-2',4-diméthoxy-3-(3-méthyl-2-butényl)-4'-(3-méthyl-2-butényloxy)chalcone (14) dont le point d'ébullition est 131 - 133°C (0,09 mm Hg).

#### EXEMPLE 21

35 Une solution de 7,6 g de 2,6-diméthoxy-4-(3-méthyl-2-butényloxy)acétophénone (IV) et de 7,0 g de 4-acétoxy-3-(3-méthyl-2-butényl)benzaldéhyde (V) dans 140 ml d'acétate d'éthyle anhydre a 38

été additionnée de 40 ml d'une solution à 40 % d'acide sulfurique et agitée pendant 6 heures à 0°C. Après que le solvant a été retiré par évaporation, le résidu obtenu a été additionné d'eau et extrait à l'éther. L'extrait a été lavé à l'eau, séché avec du sulfate de sodium anhydre et l'éther a été retiré par évaporation. Le résidu obtenu a été distillé sous pression réduite pour fournir 1,9 g de 4-acétoxy-2',6'-diméthoxy-3-(3-méthyl-2-butényl)-4'-(3-méthyl-2-butényloxy)chalcone (15) dont le point d'ébullition est 129 - 131°C (0,09 mm Hg).

10

EXEMPLE 22

Une solution de 2,7 g de p-(3,7-diméthyl-2,6-octadiényloxy)acétophénone (IV) et de 2,6 g de p-(3,7-diméthyl-2,6-octadiényloxy)benzaldéhyde (V) dans 10 ml d'éthanol a été additionnée de 30 ml de solution de soude à 50 % et agitée pendant 1 heure à 50°C. Après addition d'eau froide, le mélange réactionnel a été acidifié avec de l'acide chlorhydrique et extrait à l'éther. La couche étherée a été distillée sous pression réduite pour donner 3,2 g de 4,4'-bis-(3,7-diméthyl-2,6-octadiényloxy)chalcone (16), dont le point d'ébullition est 114 - 116°C (0,06 mm Hg) et le point de fusion 69 - 70°C.

20

EXEMPLE 23

Dans un mélange de 3 g de 4,4'-dihydroxy-3'-méthylchalcone (VIII) dans 60 ml d'acétone et de 3,9 g de carbonate de potassium, on a ajouté goutte à goutte, tout en agitant, 15 g de bromure de 3,7-diméthyl-2,6-octadiényle (IX) et puis le mélange a été agité pendant 3 heures à la température ambiante. Après que le mélange réactionnel a été filtré pour retirer du carbonate de sodium, l'acétone a été retirée par évaporation. Le résidu obtenu a été extrait à l'éther et la couche étherée lavée à l'eau et séchée avec du sulfate de sodium anhydre. L'éther a été retiré par évaporation sous pression réduite et le résidu a été distillé sous pression réduite pour donner 4,5 g de 3'-méthyl-4,4'-bis(3,7-diméthyl-2,6-octadiényloxy)chalcone (17) dont le point d'ébullition est 119 - 121°C (0,1 mm Hg).

30

EXEMPLE 24

Une solution de 3,3 g de 4'-hydroxy-4-méthoxy-2-(3,7-diméthyl-2,6-octadiényloxy)chalcone et de 5,5 g de potasse dans 23 ml de diméthylformamide a été additionnée goutte à goutte de 4,2 g de 3-bromo-3-méthyl-1-butyne en chauffant à 80°C tout en agitant et elle a été agitée pendant 7 heures à la même température. 1,7 g de

35

38

4-méthoxy-2-(3,7-diméthyl-2,6-octadiényloxy)-4'-(1,1-diméthylpropargyloxy)chalcone obtenu a été dissous dans 25 ml de benzène et hydrogéné en présence de 0,2 g de catalyseur de Lindlar, pour donner 1,6 g de 4-méthoxy-4'-(1,1-diméthylallyloxy)-2-(3,7-diméthyl-2,6-octadiényloxy)chalcone (X'). Toute la quantité de ce composé a été dissoute dans 45 ml de diétylaniline et agitée à 140°C pendant 5 heures sous une atmosphère d'azote pour fournir 1,3 g de 4'-hydroxy-4-méthoxy-3'-(3-méthyl-2-butényl)-2-(3,7-diméthyl-2,6-octadiényloxy)chalcone (18), dont le point d'ébullition est 133 - 135°C (0,09 mm Hg).

10

EXEMPLE 25

Une solution de 6,1 g de 2-méthoxy-4-(1,1-diméthylpropargyloxy)acétophénone et de 8,3 g de 4-méthoxy-2-(3,7-diméthyl-2,6-octadiényloxy)benzaldéhyde dans 20 ml d'éthanol a été additionnée de 220 g d'une solution de potasse à 50 % et agitée à 60°C pendant 15 heure. Le condensé obtenu, constitué de 9,2 g de 2',4-diméthoxy-2-(3,7-diméthyl-2,6-octadiényloxy)-4'-(1,1-diméthylpropargyloxy)chalcone, a été dissous dans 100 ml de benzène et hydrogéné en présence de 1,9 g de catalyseur de Lindlar pour obtenir 9,1 g de 2',4-diméthoxy-4'-(1,1-diméthylallyloxy)-2-(3,7-diméthyl-2,6-octadiényloxy)chalcone (X'). Toute la quantité de ce composé a été dissoute dans 65 ml de diétylaniline et a été agitée à 150°C pendant 5 heures sous une atmosphère d'azote, pour fournir 5,1 g de 4'-hydroxy-2',4-diméthoxy-3'-(3-méthyl-2-butényl)-2-(3,7-diméthyl-2,6-octadiényloxy)chalcone (19) dont le point d'ébullition est 131 - 133,5°C (0,09 mm Hg).

25

EXEMPLE 26

Une solution de 3 g de 2,4-diméthoxy-3-(3-méthyl-2-butényl)acétophénone (IV) et de 3,5 g de 4-méthoxy-2-(3,7-diméthyl-2,6-octadiényloxy)benzaldéhyde (V) dans 10 ml de méthanol a été additionnée de 40 ml d'une solution de potasse à 50 % et agitée pendant 30 heures à la température ambiante. Après addition d'eau, le mélange réactionnel a été acidifié par de l'acide chlorhydrique et extrait à l'éther. L'extrait a été distillé sous pression réduite pour donner 3,7 g de 2',4,4'-triméthoxy-3'-(3-méthyl-2-butényl)-2-(3,7-diméthyl-2,6-octadiényloxy)chalcone (20) dont le point d'ébullition est 122 - 125°C (0,08 mm Hg).

EXEMPLE I

La toxicité aiguë des composés a été étudiée sur des 38 rats de souche Wyster, pesant 130 à 150 g, et sur des souris mâles

de souche ddy, pesant 13 à 15 g. Une dose unique de 5 g/kg par voie orale ou de 2 g/kg par voie intrapéritonéale a été administrée aux souris et aux rats. Ensuite, les animaux morts en 96 heures après l'administration ont été comptés. Le degré de toxicité aiguë a été exprimé sous forme de taux de mortalité (animaux morts x 100/animaux utilisés). Le taux de mortalité obtenu pour chaque composé était zéro.

#### EXEMPLE II

Les activités contre les ulcères d'estomac des présents composés ont été testées selon le procédé de Takagi pour les ulcères dus à l'acide acétique (Japanese Journal of Pharmacology 19, 418 (1970)).

Des rats de souche Donryu, pesant 230 à 250 g, ont été utilisés pour faire une investigation de l'effet curatif du présent composé sur des ulcères chroniques d'estomac, induits au moyen d'une injection d'acide acétique sous la muqueuse.

Les animaux ont été soumis à une laparotomie, sous anesthésie par l'éther, et on leur a injecté 0,01 ml d'acide acétique à 20 % entre la séreuse et la couche musculaire de l'antrum du pylore. Après intervention chirurgicale, l'abdomen a été fermé et les animaux ont été alimentés normalement. Les produits pharmaceutiques expérimentés ont été administrés par voie orale deux fois par jour, pendant 10 jours à partir de 2 jours après l'opération, et les animaux ont été sacrifiés le 12ème jour à partir de l'opération, afin d'évaluer le procédé de guérison de l'ulcère. Chaque estomac a été retiré, rempli par 15 ml d'une solution de formaline à 1 % et placé dans la même solution pendant environ 10 minutes pour fixer la couche extérieure de la paroi de l'estomac selon le procédé de Brodi (Gastroenterology 38, 353 (1960)).

Ensuite, l'estomac a été ouvert en le coupant le long de la plus grande courbure, et examiné grossièrement pour déterminer les lésions. La surface de l'ulcère produit a été désignée sous le nom d'indice d'ulcère.

En utilisant l'indice d'ulcère, le rapport curatif des ulcères a été calculé à partir de l'équation suivante :

Rapport curatif (%) =  $100 (C-S)/C$ .

où C est l'indice d'ulcère du contrôle et S est l'indice d'ulcère de l'échantillon.

Dans le tableau suivant, le rapport curatif obtenu pour chaque composé a été présenté.

EXEMPLE III

Un autre test d'activité contre les ulcères d'estomac a été conduit par le procédé des ulcères de Shay (Gastroenterology 5, 43 (1945)).

5 Des rats de souche Donryu, pesant 200 à 230 g, ont été utilisés pour faire une investigation de l'effet préventif des présents composés vis-à-vis de l'ulcère dit de Shay, produit par ligature du pylore. Avant l'opération, les animaux ont été soumis au jeûne pendant 48 heures, sauf qu'on leur a donné de l'eau à volonté.  
10 Sous une anesthésie par l'éther, la ligne ventrale médiale de l'animal a été incisée et le pylore a été soumis à une ligature. Ensuite, l'abdomen a été fermé et les produits pharmaceutiques expérimentaux ont été administrés par voie intrapéritonéale. 15 heures après l'opération, les animaux ont été tués par l'éther. L'oesophage a été lié  
15 et l'estomac a été soigneusement retiré. Le volume de suc gastrique a été mesuré et les lésions à la partie antérieure de l'estomac ont été examinées par voie macroscopique. Les surfaces des ulcères et des érosions ont été mesurées, et la somme des deux a été désignée sous le nom d'indice d'ulcère.

20 En utilisant l'indice d'ulcère, le rapport préventif d'ulcère a été calculé à partir de l'équation suivante :

Rapport préventif (%) =  $100 (C-S)/C$ ,  
où C est l'indice d'ulcère du contrôle et S est l'indice d'ulcère de l'échantillon.

25 Dans le tableau ci-après, l'indice d'ulcère obtenu pour chaque composé a été résumé avec le rapport préventif de sécrétion de suc gastrique (en %), qui a été calculé de la même manière que le rapport préventif d'ulcère.

EXEMPLE IV

30 L'activité contre les ulcères d'estomac fournie par les présents composés a été étudiée par le procédé d'ulcère dû aux tensions, de Takagi (Japanese Journal of Pharmacology 18, 9(1968)).

Des rats de souche Donryu, pesant 260 à 300 g, ont été utilisés pour faire une investigation de l'effet préventif du présent composé vis-à-vis des ulcères de l'estomac produits au moyen  
35 de contraintes et d'immersions dans l'eau.

Les animaux ont été placés et immobilisés dans la "cage  
38 de tension" et immergés verticalement par rapport au xyphoïde de

l'animal dans un bain d'eau à 23°C pendant 7 heures. Les produits pharmaceutiques expérimentaux ont été administrés par voie intrapéritonéale 30 minutes avant la contrainte.

5 A la fin de la période de tension (ou de fatigue), les animaux ont été retirés du bain d'eau, on les a relâchés de la "cage de tension" et on les a tués par un coup. L'estomac a été retiré et gonflé avec 15 ml de solution de formaline à 1 % et placé dans la même solution pendant environ 10 minutes pour fixer la couche extérieure de la paroi de l'estomac selon le procédé de Brodie. Ensuite,  
10 l'estomac a été ouvert en le coupant le long de la plus grande courbure et les lésions ont été examinées par voie macroscopique. Les surfaces des ulcères et des érosions ont été mesurées, et la somme des deux a été désignée par indice d'ulcère.

15 D'après l'équation décrite dans l'exemple III, chaque rapport préventif (en %) a été calculé et indiqué dans le tableau suivant.

#### EXEMPLE V

En choisissant l'aspirine comme produit pharmaceutique qui provoque souvent des ulcères d'estomac, l'activité contre les  
20 ulcères d'estomac fournie par les présents composés a été étudiée.

Des rats de souche Donyru, pesant 200 à 300 g, ont été utilisés pour l'examen de l'effet préventif vis-à-vis des ulcères d'estomac induits par l'aspirine.

Les animaux ont été traités par administration d'aspirine  
25 en quantité de 200 mg/kg par voie orale, en trois fois par intervalles de deux heures. Les produits pharmaceutiques d'expérimentation ont été administrés par voie orale 30 minutes avant une administration initiale d'aspirine. 2 heures après l'administration finale d'aspirine, les animaux ont été sacrifiés par un choc; chaque estomac  
30 a été retiré et gonflé avec environ 15 ml d'une solution de formaline à 1 % et placé dans une telle solution. 10 minutes plus tard, l'estomac a été ouvert en le coupant le long de la plus grande courbure et les surfaces des ulcères et des érosions ont été mesurées. La somme des deux a été désignée sous le nom d'indice d'ulcère, et  
35 chaque rapport préventif (en %) a été calculé de la même manière que celle décrite dans l'exemple II et présenté dans le tableau suivant.

TABLEAU

Rapport curatif d'ulcère dû à l'acide acétique, rapport préventif d'ulcère de Shay, d'ulcère dû aux tensions, d'ulcère induit par l'aspirine, et rapport préventif de sécrétion du suc gastrique dans le cas d'ulcère de Shay chez les rats.

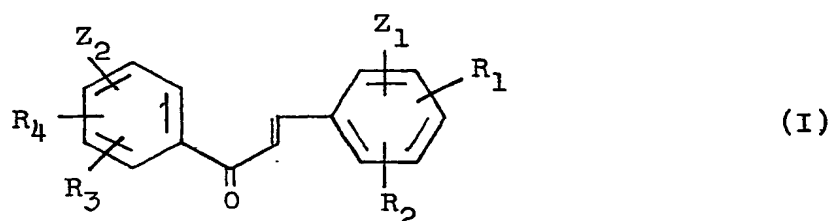
Composé n°	Dose (mg/kg)	Nombre d'ani- maux	Rapport curatif d'ulcère dû à l'acide acétique (%)	Rapport préventif de			
				Sécré- tion de suc gas- trique dans le cas d'ul- cère de Shay (%)	Ulcère de Shay (%)	Ulcère dû aux tensions (%)	Ulcère dû à l'aspi- rine (%)
1	100	6		29,1	83,7		
	50	10	75,0	30,9	59,0	89,5	
	20	10	55,1	21,8	44,8	69,5	
	10	10	44,4	25,5	40,6	75,9	
2	50	7		25,5	94,1		
	30	7			95,1		60,3
4	100	6		30,9	95,4		
	50	10	51,1	23,6	78,2	83,6	
	20	10	27,7	25,5	66,1	68,6	
	10	10		20,0	43,5	37,3	
	5	6		25,5	33,1		
7	50	5		17,9	85,6	74,2	
	100	6		43,6	94,6		
8	50	10	61,7	47,3	99,2	67,3	
	20	10	42,6	21,8	93,3	57,2	
	10	10		16,4	86,2	32,3	
	5	6		16,4	80,3		
9	50	5		52,7	98,5		
11	50	7		21,8	82,8		
12	50	5		21,4	76,7		
16	50	7		23,6	63,2		
	30	7	54,1				52,1

La présente invention n'est pas limitée aux exemples de réalisation qui viennent d'être décrits, elle est au contraire susceptible de variantes et de modifications qui apparaîtront à l'homme de l'art.



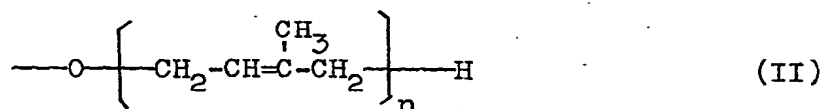
REVENDICATIONS

1 - Ether de chalcone, caractérisé en ce qu'il est représenté par la formule générale (I)



10 où  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  sont indépendamment choisis dans le groupe se composant d'atome d'hydrogène et de groupes hydroxy, alkyles inférieurs, alcoxy inférieurs et acyloxy, et un des  $Z_1$  et  $Z_2$  est choisi dans le groupe se composant des groupes représentés par la formule

15 (II)



(n = 1,2)

20 et l'autre des  $Z_1$  et  $Z_2$  est choisi dans le groupe se composant des groupes représentés par la formule (II) et la formule (III)



25 2 - Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que  $Z_1$  et  $Z_2$  représentent chacun le groupe 3-méthyl-2-butényloxy, et  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  représentent chacun l'atome d'hydrogène.

3 3 - Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que  $Z_1$  et  $Z_2$  représentent chacun le groupe 3-méthyl-2-butényloxy,

30  $R_3$  est le groupe hydroxy, et  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_4$  représentent chacun l'atome d'hydrogène.

4 - Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que  $Z_1$  et  $Z_2$  représentent chacun le groupe 3-méthyl-2-butényloxy,  $R_3$  est le groupe méthoxy et  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_4$  représentent chacun l'atome d'hydrogène.

5 - Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que  $Z_1$  est le groupe 3-méthyl-2-butényloxy,  $Z_2$  est le groupe 3-

38 méthyl-2-butényle,  $R_3$  est le groupe hydroxy et  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_4$  repré-

tent chacun l'atome d'hydrogène.

6 - Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que  $Z_1$  est le groupe 3-méthyl-2-butényloxy,  $Z_2$  est le groupe 3-méthyl-2-butényle,  $R_3$  et  $R_4$  représentent chacun le groupe hydroxy, et  $R_1$  et  $R_2$  représentent chacun l'atome d'hydrogène.

7 - Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que  $Z_1$  est le groupe 3-méthyl-2-butényloxy,  $Z_2$  est le groupe 3-méthyl-2-butényle,  $R_1$  est le groupe méthyle,  $R_3$  et  $R_4$  représentent chacun le groupe acétoxy et  $R_2$  est l'atome d'hydrogène.

8 - Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que  $Z_1$  est le groupe 3-méthyl-2-butényle,  $Z_2$  est le groupe 3-méthyl-2-butényloxy,  $R_1$  est le groupe hydroxy, et  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  représentent chacun l'atome d'hydrogène.

9 - Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que  $Z_1$  est le groupe 3-méthyl-2-butényle,  $Z_2$  est le groupe 3-méthyl-2-butényloxy,  $R_1$  et  $R_3$  représentent chacun le groupe hydroxy et  $R_2$  et  $R_4$  représentent chacun l'atome d'hydrogène.

10 - Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que  $Z_1$  est le groupe 3-méthyl-2-butényle,  $Z_2$  est le groupe 3-méthyl-2-butényloxy,  $R_1$  est le groupe méthoxy,  $R_3$  est le groupe hydroxy et  $R_2$  et  $R_4$  représentent chacun l'atome d'hydrogène.

11 - Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que  $Z_1$  est le groupe 3-méthyl-2-butényle,  $Z_2$  est le groupe 3-méthyl-2-butényloxy,  $R_1$  et  $R_3$  représentent chacun le groupe méthoxy,  $R_2$  est le groupe hydroxy et  $R_4$  est l'atome d'hydrogène.

12 - Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que  $Z_1$  est le groupe 3-méthyl-2-butényle,  $Z_2$  est le groupe 3-méthyl-2-butényloxy,  $R_1$  est le groupe acétoxy,  $R_3$  et  $R_4$  représentent chacun le groupe méthoxy et  $R_2$  est l'atome d'hydrogène.

13 - Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que  $Z_1$  et  $Z_2$  représentent chacun le groupe 3,7-diméthyl-2,6-octadiényloxy, et  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  représentent chacun l'atome d'hydrogène.

14 - Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que  $Z_1$  et  $Z_2$  représentent chacun le groupe 3,7-diméthyl-2,6-octadiényloxy,  $R_3$  est le groupe méthyle et  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_4$  représentent chacun l'atome d'hydrogène.

15 - Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que  $Z_1$  est le groupe 3,7-diméthyl-2,6-octadiényloxy,  $Z_2$  est le grou-

pe 3-méthyl-2-butényle,  $R_1$  est le groupe méthoxy,  $R_3$  est le groupe hydroxy et  $R_2$  et  $R_4$  représentent chacun l'atome d'hydrogène.

16 - Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que  $Z_1$  est le groupe 3,7-diméthyl-2,6-octadiényloxy,  $Z_2$  est le groupe 3-méthyl-2-butényle,  $R_1$  et  $R_3$  représentent chacun le groupe méthoxy,  $R_4$  est le groupe hydroxy et  $R_2$  est l'atome d'hydrogène.

17 - Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que  $Z_1$  est le groupe 3,7-diméthyl-2,6-octadiényloxy,  $Z_2$  est le groupe 3-méthyl-2-butényle,  $R_1$ ,  $R_3$  et  $R_4$  représentent chacun le groupe méthoxy et  $R_2$  est l'atome d'hydrogène.

18 - Composition pharmaceutique à activité contre les ulcères d'estomac, caractérisée en ce qu'elle renferme, comme ingrédient actif, au moins des composés d'éther de chalcone décrits dans la revendication 1.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**